

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 1 月 3 日 (03.01.2003)

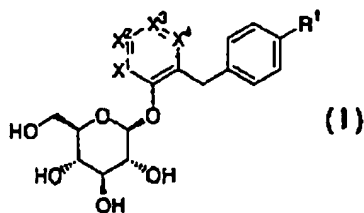
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/000712 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 17/02, A61K 31/706, A61P 3/04, 3/10, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/06000
- (22) 国際出願日: 2002 年 6 月 17 日 (17.06.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-187368 2001 年 6 月 20 日 (20.06.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4511 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字 島内 4152-1 モダンティパレス 望月 101 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県 松本市 岡田 下岡田 89-6 Nagano
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, MEDICINAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATE THEREFOR

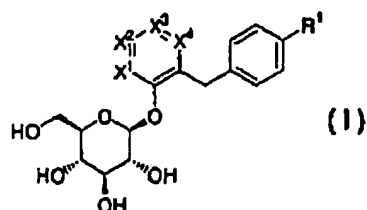
(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体



(57) Abstract: A nitrogenous heterocyclic derivative represented by the general formula (I), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a prodrug of either. These have excellent human SGLT2 inhibitory activity and are useful as a preventive or remedy for diseases attributable to hyperglycemia such as diabetes. (I) [In the general formula (I), X¹ and X² each is nitrogen or CH; X² is nitrogen or CR²; X⁴ is nitrogen or CR³ (provided that one or two of X¹ to X⁴ are nitrogen); and R¹, R², and R³ are hydrogen, etc.]

[続葉有]

(57) 要約:



本発明は、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、糖尿病等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な一般式

(I) で表される含窒素複素環誘導体又はその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途並びにその製造中間体を提供するものである(一般式

(I) 中、 X^1 , X^3 はN又はCH、 X^2 はN又は CR^2 、 X^4 はN又は CR^3 であり(但し、 $X^1 \sim X^4$ のうち1個又は2個はNであり)、 R^1 , R^2 , R^3 は水素原子等である。)。

明細書

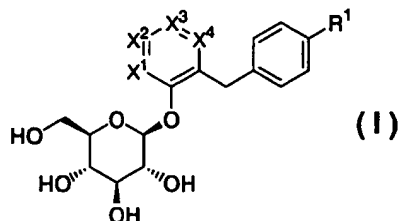
含窒素複素環誘導体、それを含有する医薬組成物、
その医薬用途およびその製造中間体

5

技術分野

本発明は、医薬品として有用な含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途並びにその製造中間体に関するものである。

- 10 さらに詳しく述べれば、本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



- 〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^2 はNまたは CR^2 であり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち1個または2個がNであり、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $HO-A-$ （式中のAは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子
- 15
- 20

または低級アルキル基である〕で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途並びにその製造中間体に関するものである。

5 背景技術

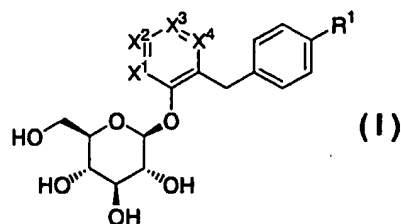
- 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、糖尿病治療薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による糖尿病治療薬の開発が囑望されている。
- 15 近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987)). また、腎臓の近位尿管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994)). それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。
- 25

発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式(I)で表される化合物が優れたヒトSGLT2
 5 阻害活性を発現するという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、上記の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途並びにその製
 10 造中間体を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^2 はNまたは CR^2 であり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち1個
 15 または2個がNであり、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $HO-A-$ （式中のAは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、
 20 環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基である〕で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理

学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグに関するものである。

- また、本発明は、前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、ヒト SGLT 2 活性阻害剤および高血糖症に起因する疾患
- 5 の予防又は治療剤に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用に関するものである。
- 10

- 本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、
- 15 インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナー
- 20 ゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウム
- 25 ムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ

ー１－メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、
Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フ
イブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイ
ムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモ
ン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソ
ームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害
薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素
阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナ
トリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タ
ンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペ
プチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵
素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、
血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体
アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ
化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に
関するものである。

本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその
薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インス
リン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、
インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インス
リン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプ
チジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻
害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻
害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナー
ゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キ
ナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類
縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、ア
ミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、ブ

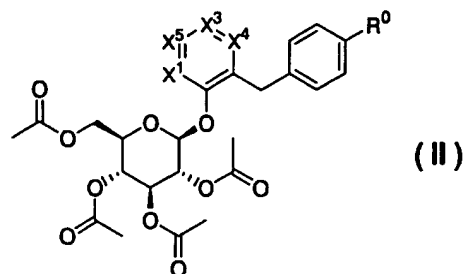
- ロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、
- 5 上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ
- 10 化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)前記一般式(I)で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害
- 25

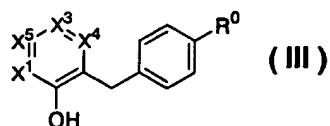
- 薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。

更に、本発明は、一般式

8



- 〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、 X^5 はNまたは CR^4 であり、但し、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち1個または2個がNであり、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $P^{10}-O-A-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基であり、
- 5 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有していてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有していてもよいモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基である〕で表される含窒素複素環誘導体またはその塩、並びに一般式
- 10



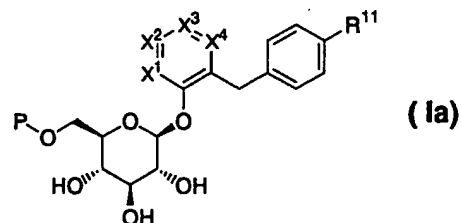
15

- 〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、 X^5 はNまたは CR^4 であり、但し、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち1個または2個がNであり、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- 20

環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $P^{10}-O-A-$ (式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である) で表される基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、

5 低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有していてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有していてもよいモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基である) で表される含窒素複素環誘導体またはその塩に関するものである。

本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体に変換される化合物をいう。前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩のプロドラッグとしては、例えば、一般式



[式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 X^1 および X^3 は独立して N または CH であり、 X^2 は N または CR^2 であり、 X^4 は N または CR^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち 1 個または 2 個が N であり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、

20 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 P^1-O-A- (式中の P^1 は水素原子または

プロドラッグを構成する基であり、Aは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である) で表される基であり、但し、PおよびR¹¹ の少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有している] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を挙げることができる。

- 5 プロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができる。本発明の化合物の内プロドラッグにおいては、プロドラッグを構成する基は任意の水酸基に位置することができ、また複数でも構わない。

- 本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。低級アルキレンオキシ基とは、上記低級アルキレン基で置換された水酸基をいう。低級アルキレンチオ基とは、上記低級アルキレン基で置換されたチオール基をいう。環状低級アルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブ
- 15
- 20
- 25

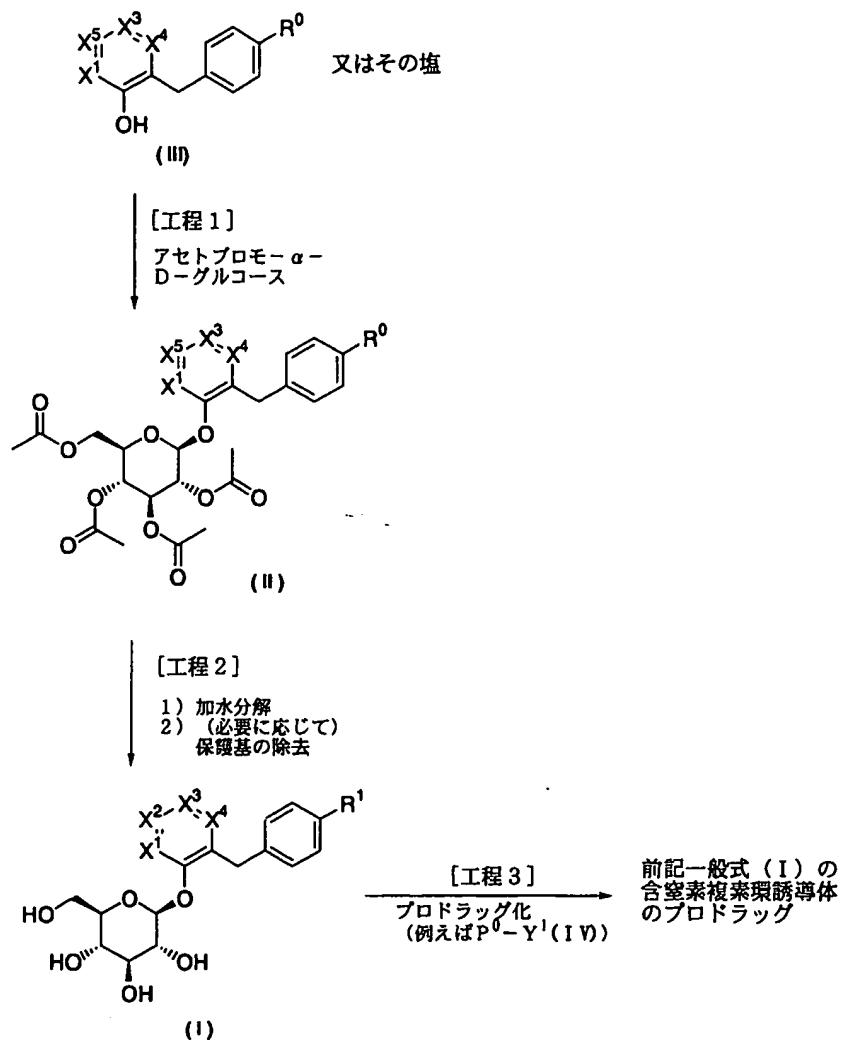
チル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の3～7員環の環状アルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ低級アルキル基とは、異種または同種の1～3個の上記ハロゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状若しくは枝分かれ状のアシル基、または炭素数4～8の環状のアシル基をいう。低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状もしくは枝分かれ状のアルコキシカルボニル基、または炭素数4～8の環状のアルコキシカルボニル基をいう。低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-(エトキシカルボニル)プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。モノ低級アルキルアミノ基とは上記低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基をいう。ジ低級アルキルアミノ基とは同一または異なる上記低級アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。低級アシルアミノ基とは上記低級アシル基で置換

されたアミノ基をいう。各種製造中間体における水酸基の保護基とは、上述のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基の他、一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいい、具体的には、ベンジル基、メチル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、2-トリメチルシリルエトキシメチル基等を例示することができる。各種製造中間体におけるアミノ基の保護基とは、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基等の一般的な有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。

本発明の前記一般式 (I)、(I I) 及び (I I I) で表される含窒素複素環誘導体とは、3-ベンジル-2-ヒドロキシピリジン誘導体、4-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン誘導体、3-ベンジル-4-ヒドロキシピリジン誘導体、2-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン誘導体、4-ベンジル-3-ヒドロキシピリダジン誘導体、4-ベンジル-5-ヒドロキシピリダジン誘導体、3-ベンジル-4-ヒドロキシピリダジン誘導体、5-ベンジル-4-ヒドロキシピリミジン誘導体、4-ベンジル-5-ヒドロキシピリミジン誘導体、2-ベンジル-3-ヒドロキシピラジン誘導体をいう。また、当該化合物において互変異性体が存在する場合、本発明においては何れの互変異性体も含む。

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体及びそのプロドラッグは、例えば、下記のスキーム 1 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム1



(式中の P^0 はプロドラッグを構成する基であり、 Y^1 は塩素原子、臭素原子等の脱離基であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^0 および R^1 は前記と同じ意味をもつ)

5 工程1

前記一般式 (III) で表されるアルコール化合物又はその塩を、アセトブロモ-α-D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、酸化銀等の銀塩、または炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に配糖化させること

により相当する前記一般式（I I）で表される化合物を製造することができる。
配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒド
ロフラン、塩化メチレン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはそ
れらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、

- 5 反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度により異なるが、通常2時間～
2日間である。

工程2

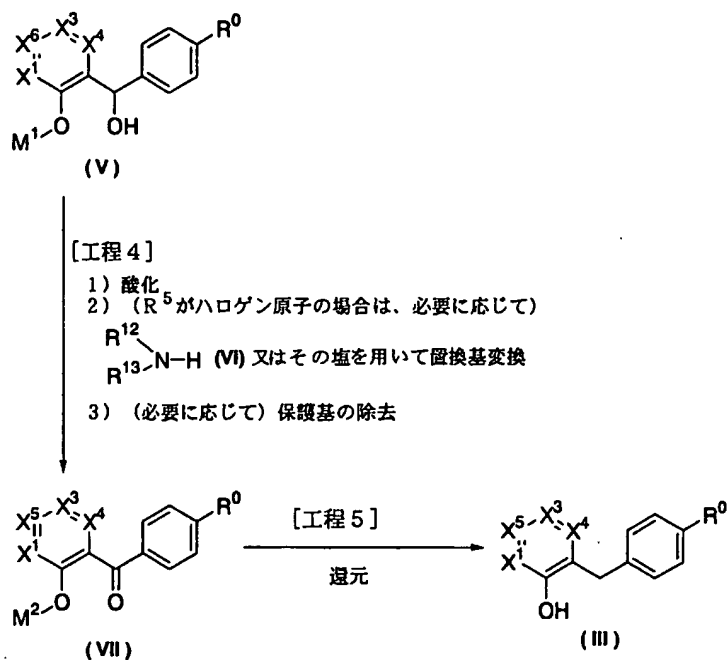
前記一般式（I I）で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に
応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式（I）で表される
10 本発明の含窒素複素環誘導体を製造することができる。加水分解反応時に用い
られる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、
水、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、塩基としては、例えば、
水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト
キシド等を挙げることができる。反応時間は通常0℃～室温であり、反応時間
15 は使用する原料物質や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分間～6時間
である。

工程3

- 前記一般式（I）で表される含窒素複素環誘導体の水酸基に、例えば、前記
一般式（I V）で表される水酸基への保護基導入試薬を用いて、常法に従い通
20 常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基の保護基を導入することにより前記
一般式（I）で表される含窒素複素環誘導体のプロドラッグ（例えば、前記一
般式（I a）のプロドラッグ）を製造することができる。

- 前記製造方法（スキーム1）において出発原料として用いられる前記一般式
（I I I）で表される化合物は、例えば、下記のスキーム2により表される反
25 応に従い製造することができる。

スキーム2



- 〔式中の M^1 は水酸基の保護基であり、 M^2 は水素原子または水酸基の保護基であり、 X^6 はNまたはC R^5 であり、 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R^{12} は水素原子、
- 5 低級アルキル基またはアミノ基の保護基であり、 R^{13} は水素原子または低級アルキル基であり、 X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および R^0 は前記と同じ意味をもつ（但し化合物(V)における X^1 、 X^3 、 X^4 、 X^6 のうち1個または2個がNである）〕

工程4

- 前記一般式(V)で表される化合物を、不活性溶媒中、Dess-Martin試薬を用いて酸化し、必要に応じて保護基を常法に従い除去することにより前記一般式(VII)で表される化合物を製造することができる。酸化反応時に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常
- 10

10分間～1日間である。尚、 R^5 がハロゲン原子の場合は、必要に応じて、溶媒中または無溶媒下、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下もしくは非存在下、前記一般式(VI)で表されるアミン誘導体またはその塩を反応させて置換基変換を行うことにより、相当する化合物に誘導することができる。置換反応時に用いられる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、*tert*-ブタノール、またはそれらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～150℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

10 工程5

前記一般式(VII)で表される化合物を、1)不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて水素雰囲気下接触還元するか、2)還元剤を用いる還元反応により、前記一般式(III)で表される化合物を製造することができる。1)の接触還元

15 1)の接触還元には、用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

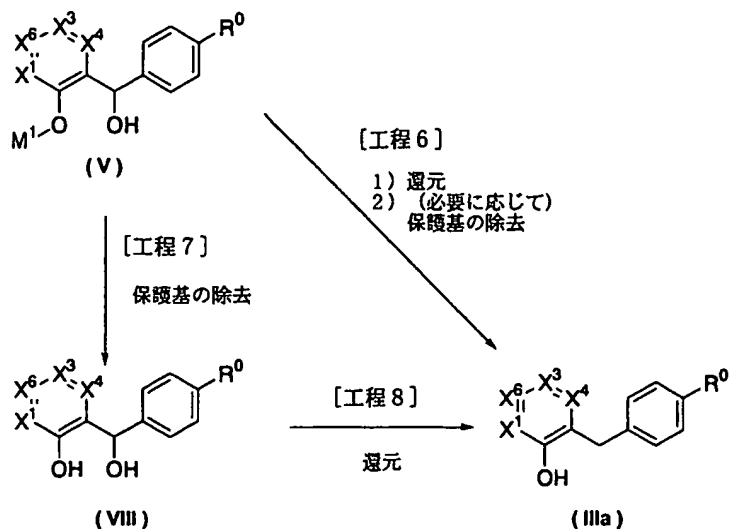
2)の還元剤を用いる還元反応は、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、三

20 フッ化ホウ素等のルイス酸の存在下、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤を用いることにより行うことができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

前記製造方法(スキーム1)において出発原料として用いられる前記一般式

25 (III)で表される化合物のうち、下記一般式(IIIa)で表される化合物は、例えば、下記のスキーム3により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 3



(式中のM¹、X¹、X³、X⁴、X⁶およびR⁰は前記と同じ意味をもつ)

工程 6

- 前記一般式 (V) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下
 5 または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて水素雰囲気下接触還元し、必要に応じて保護基を常法に従い除去することにより、一般式 (IIIa) で表される化合物を製造することができる。接触還元を用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 7

前記一般式 (V) で表される化合物の保護基 M¹ を常法に従い除去することにより前記一般式 (VIII) で表される化合物を製造することができる。

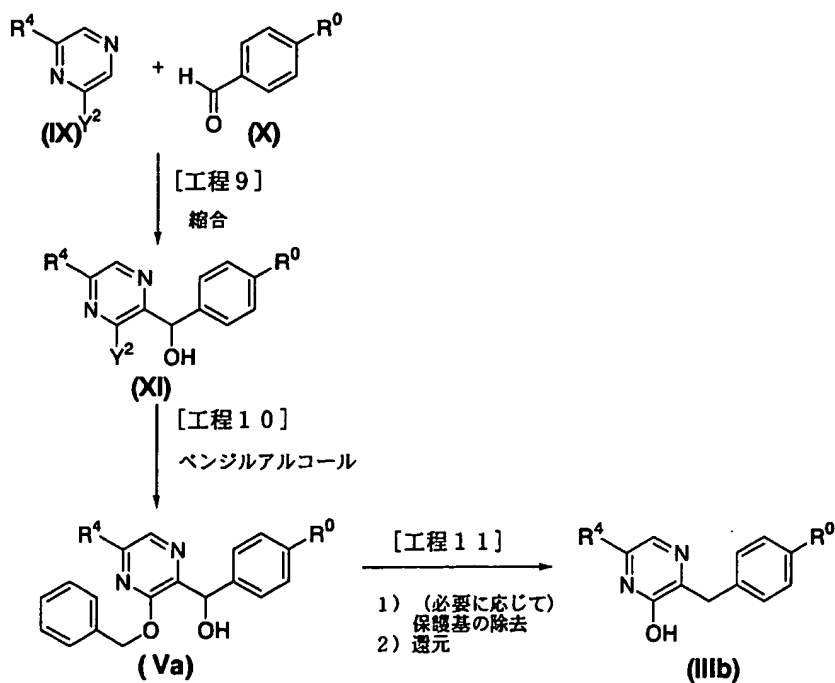
15 工程 8

前記一般式 (VIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて水

素雰囲気下接触還元し、前記一般式 (I I I a) で表される化合物を製造することができる。接触還元に使われる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度で
 5 あり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

前記製造方法 (スキーム 1) において出発原料として用いられる前記一般式 (I I I) で表される化合物のうち、下記一般式 (I I I b) で表される化合物は、例えば、下記のスキーム 4 により表される反応に従い製造することもで
 10 きる。

スキーム 4



(式中 Y^2 は塩素原子または臭素原子であり、 R^0 および R^4 は前記と同じ意味をもつ)

工程 9

- 前記一般式 (I X) で表される化合物を不活性溶媒に溶解し、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンアミドを通常 $-100 \sim -50^{\circ}\text{C}$ にて通常 10 分間～2 時間反応させた後、前記一般式 (X) で表される化合物を反応混合物に加え、通常 -100°C ～室温にて反応させることにより、前記一般式 (X I) で表される化合物を得ることができる。用いられる不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、縮合反応における反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～6 時間である。

工程 10

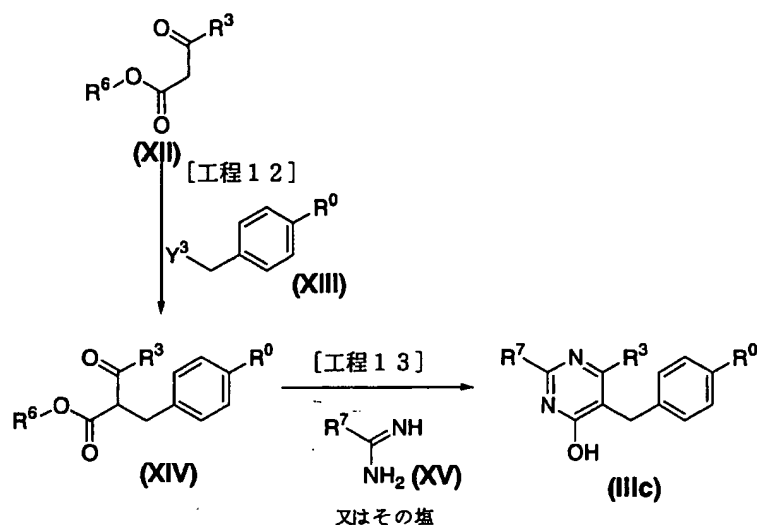
- 前記一般式 (X I) で表される化合物とベンジルアルコールとを、トルエン、ベンゼンなどの溶媒中、トリス〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕アミンの存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基を用いて反応させることにより、前記一般式 (V a) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

工程 11

- 前記一般式 (V a) で表される化合物を、必要に応じて保護基を常法に従い除去した後、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて水素雰囲気下接触還元することにより、前記一般式 (I I I b) で表される化合物を製造することができる。接触還元用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

前記製造方法 (スキーム 1) において出発原料として用いられる前記一般式

(I I I) で表される化合物のうち、下記一般式 (I I I c) で表される化合物は、例えば、下記のスキーム 5 により表される反応に従い製造することでもで
スキーム 5



きる。

- 5 (式中の R^6 は低級アルキル基であり、 R^7 は低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有していてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有していてもよいモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 Y^3 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^0 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)
- 10 工程 1 2
前記一般式 (X I I) で表される化合物を、1) 1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等の塩基の存在下に前記一般式 (X I I I) で表されるベンジル誘導体と縮合させる
- 15 か、2) テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、リチウムブロミド或いはリチウムクロリドの存在下または非存在下、ジイソプロピルエチルアミン、トリ

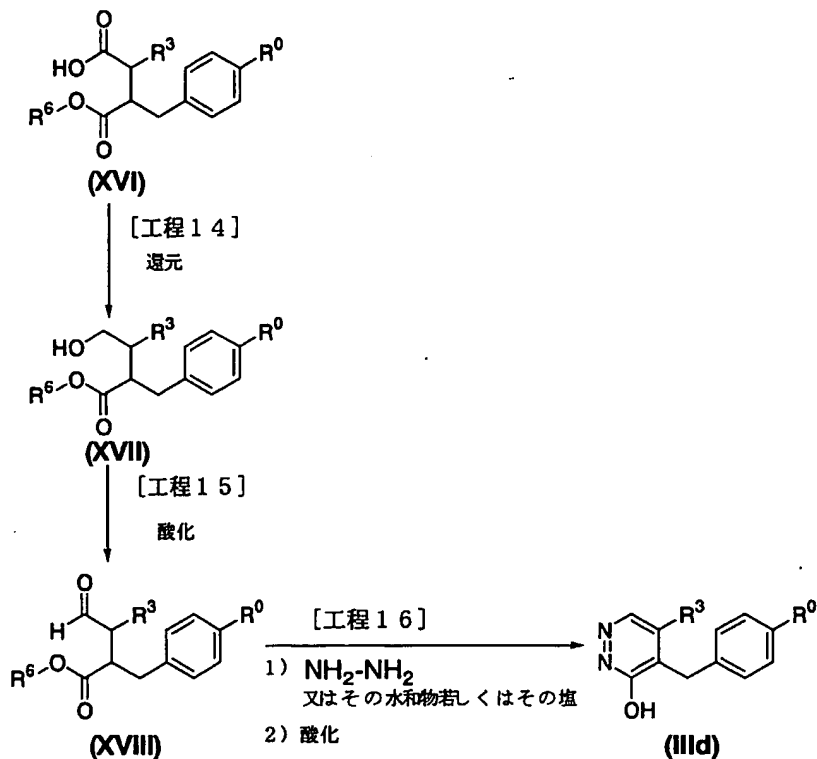
- エチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン等の塩基を用いて前記一般式(X I I I)で表されるベンジル誘導体と縮合させることにより、前記一般式(X I V)で表される化合物を製造することができる。反応1)における反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。また反応2)における反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間～1日間である。

工程13

- 10 前記一般式(X I V)で表される化合物と前記一般式(X V)で表される化合物またはその塩とを、アルコール系溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下、または非存在下に反応させることにより、前記一般式(I I I c)で表される化合物を得ることができる。反応に用いられるアルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度により異なるが、通常2時間～2日間である。

- 前記製造方法(スキーム1)において出発原料として用いられる前記一般式(I I I)で表される化合物のうち、下記一般式(I I I d)で表される化合物およびその塩は、例えば、下記のスキーム6により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム6



(式中の R^0 、 R^3 および R^6 は前記と同じ意味をもつ)

工程14

- 前記一般式 (XVI) で表される化合物を、不活性溶媒中、ボラン-テトラ
- 5 ヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元
- することにより前記一般式 (XVII) で表される化合物を得ることができる。
- 還元反応時に用いる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエ
- チルエーテル、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は
- 通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度に
- 10 より異なるが、通常1時間~1日間である。尚、前記一般式 (XVI) で表さ
- れる出発物質は、市販品を用いるか、或いは文献記載の方法またはそれと類似
- した方法に従い反応させることにより得ることができる (例えば、J. Org.
- Chem., Vol. 37, pp. 555-559 (1972)、SYNLET

T, pp. 137-138 (1993)).

工程15

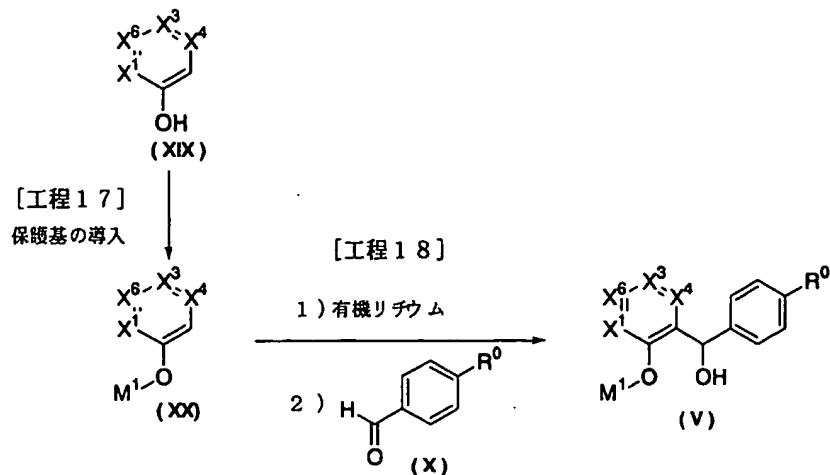
- 前記一般式(XVII)で表される化合物を、不活性溶媒中、Dess-Martin試薬を用いて酸化することにより前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することができる。酸化反応時に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

工程16

- 10 前記一般式(XVII)で表される化合物を、メタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、またはそれらの混合溶媒中、ヒドラジンまたはその水和物若しくはその塩と反応させ環化した後、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、二酸化セレン等を用いて酸化することにより前記一般式(IIId)で表される化合物を得ることができる。環化反応における反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。酸化反応における反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

- 20 前記製造方法(スキーム2)において出発原料として用いられる前記一般式(V)で表される化合物は、例えば、下記のスキーム7により表される反応に従い製造することができる。

スキーム7



(式中の X^1, X^3, X^4, X^6, R^0 および M^1 は前記と同じ意味をもつ)

工程 17

- 前記一般式 (XIX) で表される化合物の水酸基に、保護基 M^1 を常法に従い
- 5 導入することにより前記一般式 (XX) で表される化合物を製造することができる。

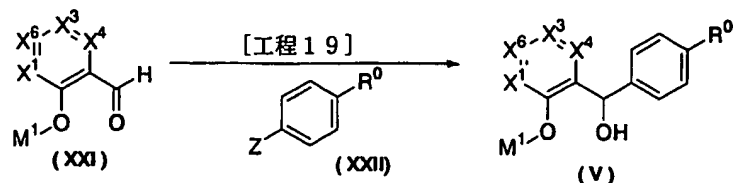
工程 18

- 前記一般式 (XX) で表される化合物を不活性溶媒に溶解し、*tert*-ブチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等の有機リチウムを通常 $-100 \sim 0^\circ\text{C}$ にて通常10分間~2時間反応させた後、前記一般式 (X) で表される化合物を
- 10 反応混合物に加え、さらに $-100^\circ\text{C} \sim$ 室温にて反応させることにより、前記一般式 (V) で表される化合物を得ることができる。当該反応に用いられる不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、縮合反応にお
- 15 ける反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間~6時間である。

前記製造方法 (スキーム2) において出発原料として用いられる前記一般式 (V) で表される化合物は、例えば、下記のスキーム8により表される反応に

従い製造することもできる。

スキーム 8



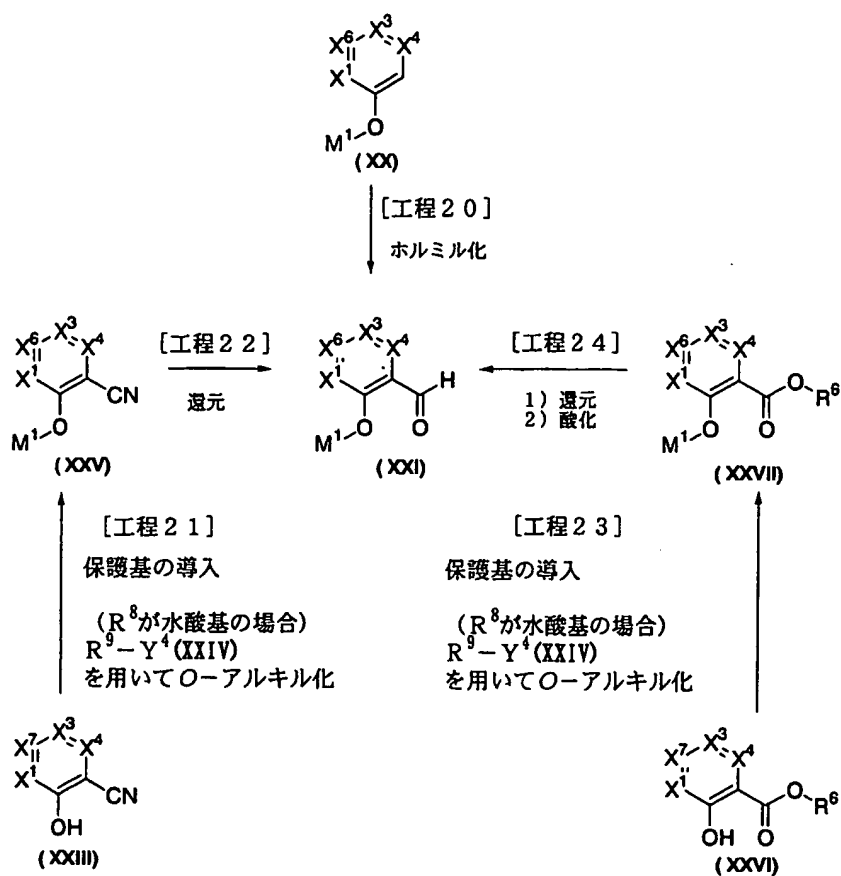
(式中のZはMgBr、MgCl、MgIまたはリチウム原子であり、X¹、X³、X⁴、X⁶、R⁰およびM¹は前記と同じ意味をもつ)

5 工程 19

前記一般式 (XXI) で表される化合物と前記一般式 (XXII) で表される化合物とを、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式 (V) で表される化合物を得ることができる。縮合反応時用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、または
10 それらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常-100℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

前記製造方法 (スキーム 8) において出発物質として用いられる前記一般式 (XXI) で表される化合物は、例えば、下記のスキーム 9 により表される反
15 応に従い製造することができる。

スキーム 9



- (式中の X^7 はNまたはC R^8 であり、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R^9 は低級アルキル基であり、 Y^4 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 X^1, X^3, X^4, X^6, R^6 および M^1 は前記と同じ意味をもつ (但し、化合物 (XXIII) 及び化合物 (XXVI) における X^1, X^3, X^4, X^7 のうち1個または2個がNである))

工程 20

- 前記一般式 (XX) で表される化合物を不活性溶媒に溶解し、*tert*-ブチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等の有機リチウムを通常 $-100 \sim 0^\circ\text{C}$ に

て通常10分間～2時間反応させた後、N,N-ジメチルホルムアミドを反応混合物に加え、さらに通常-100℃～室温にて通常30分間～1日間反応させ、次いで反応混合物を酸性水溶液で処理することにより、前記一般式(XXI)で表される化合物を得ることができる。用いられる不活性溶媒としては、

- 5 例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができ、酸性水溶液は、例えば、酢酸、塩酸、コハク酸、シュウ酸等の水溶液等を挙げることができる。酸性水溶液での処理時間は用いる酸性水溶液の種類、反応温度により異なるが、通常5分間～30分間である。

10 工程21

前記一般式(XXIII)で表される化合物の水酸基に、保護基M¹を常法に従い導入することにより前記一般式(XXV)で表される化合物を製造することができる。尚、R⁸が水酸基の場合は必要に応じて、前記一般式(XXIV)で表される化合物を用いて常法に従いO-アルキル化することにより、相当する化合物へ誘導することができる。

15 工程22

前記一般式(XXV)を、不活性溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(XXI)で表される化合物を得ることができる。反応時に用いられる溶媒としては、例えば、テトラ
20 ヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-100℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～6日間である。

工程23

- 25 前記一般式(XXVI)で表される化合物の水酸基に、保護基M¹を常法に従い導入することにより前記一般式(XXVII)で表される化合物を製造することができる。尚、R⁸が水酸基の場合は必要に応じて、前記一般式(XXIV)で表される化合物を用いて常法に従いO-アルキル化することにより、相当する化合物へ誘導することができる。

工程 2 4

- 前記一般式 (X X V I I) を、1) 不活性溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元した後、2) 不活性溶媒中、D e s s - M a r t i n 試薬等の酸化剤を用いて酸化することにより前記一般式 (X X I) で
- 5 表される化合物を得ることができる。還元反応時に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、またはそれらの混合溶媒等を挙げることができる、反応温度は通常 - 2 0 ° C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。また、酸化反応時に用いられる溶媒としては、例えば、クロロホルム、塩
- 10 化メチレン等を挙げることができる、反応温度は通常 0 ° C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

- 前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体およびそのプロドラッグは、慣用の分離手段である分別再結晶法、
- 15 クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体およびそのプロドラッグは、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸
- 20 などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

- 25 本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体およびそのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素複素環誘導体およびそのプロド

ラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 5 本発明の前記一般式(I)で表される含窒素複素環誘導体およびそのプロドラッグは、優れたヒトSGLT2活性阻害作用により血糖降下作用を発揮する。それ故、糖尿病、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、
10 高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

- また、本発明の化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、
15 ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピ
20 ルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation
25 ion end products)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -lin

- ked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、
- 15 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。
- 20 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個
- 25 の製剤を組み合わせた投与形態を含む。
- 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減

少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、

- 5 具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isaglitazone)、LG-100641、NC-2
10 100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペロキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペロキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR
15 -90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペロキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、
20 FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
25 には糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進

し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒトインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿

病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、
5 TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-1
10 77496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体と
15 しては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エバルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-552
25 2、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、

イミレストット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレストット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレストット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALLT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリ
バスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (l o v a
s t a t i n)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチ
ンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-8310
5 1、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-
20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチ
ンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (c o l e s t o l
o n e)、ダルバスタチン (d a l v a s t a t i n)、アシテメート、メバス
タチン、クリルバスタチン (c r i l v a s t a t i n)、BMS-18043
10 1、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22
089、ベルバスタチン (b e r v a s t a t i n) 等が挙げられる。ヒドロ
キシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、
高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性
動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム
15 A還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、
高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好
ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニ
フィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、
20 クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェ
ノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、
ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等
が挙げられる。フィブラート系化合物は、特には高インスリン血症、高脂質血
症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム
25 ム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性
化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質
血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-

58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-19444
9、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-7
50355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-2102
85、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB
5 -226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427
353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -ア
ドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血
症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好
10 ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進
によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に
更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、
NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、
15 U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP
-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E
AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8
-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-6447
20 7、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、C
L-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、44
7C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エ
フルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：
コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロ
25 ール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシ
ルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血
中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症
の処置に更に好ましい。

- 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。
- 20 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、
- 25

- マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、
- 5 ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3、
- 10
15
20
25

200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U
5 -91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸
15 イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に
20 は糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-10240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペ
25 プチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、

EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 5 エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、
- 10 ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高
- 15 血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

- 利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニ
- 20 ド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コ
- 25 ニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、
5 エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒド
10 ララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メト
15 プロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロ
20 ロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン
等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1
035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxon
20 idine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール
等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、
イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラビジル、
ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特に
25 アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、
尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿
アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ

トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

- 例えば、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド
- 5 薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、
- 10 ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より
- 15 選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、
- 20 ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが
- 25 更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグ

- アナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、
- 5 グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻
- 10 害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッドジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン
- 15 誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、
- 20 アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体
- 25 アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピ

ルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、
10 ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合
15 または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、
20 或いはそのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日あたり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日あたり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。
25 また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

5 参考例 1

6-(*N*-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1*H*-ピリジン-2-オン

- tert*-ブチルリチウム (1.5 mol/L ヘキサン溶液、5.5 mL) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、-78℃で2-クロロ-6-メトキシピリジン (8.9 mL) を加え、1時間攪拌した。*N,N*-ジメチルホルムアミド (7.6 mL) を加え、さらに1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (8.6 mL) を加え、室温に昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=15/1~3/1) で精製し、6-クロロ-3-ホルミル-2-メトキシピリジン (1.1 g) を得た。4-エチルプロモベンゼン (1.3 g) のテトラヒドロフラン (14 mL) 溶液に-78℃アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチルリチウム (1.5 mol/L ヘキサン溶液、5.1 mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に6-クロロ-3-ホルミル-2-メトキシピリジン (1.0 g) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=メタノール (1.4 g) を得た。得られた6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=メタノール (0.56 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、Dess-Martin試薬 (1, 1, 1-トリアセ

- トキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキソール-3 (1H)-オン (1.0 g) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (9 mL) および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (9 mL) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
- 5 溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=ケトン (0.44 g) を得た。得られた6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=ケトン (0.26 g)、ベンジルアミン (5 mL) および炭酸カリウム (0.21
- 10 g) を110℃で10時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L塩酸水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、
- 15 =ケトン (0.24 g) を得た。得られた6-ベンジルアミノ-2-メトキシピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=ケトン (0.24 g) のエタノール (6.9 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.48 g) を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エ
- 20 チル=2/1) で精製し、6-アミノ-3-(4-エチルベンジル)-2-メトキシピリジン (0.13 g) を得た。得られた6-アミノ-3-(4-エチルベンジル)-2-メトキシピリジン (0.050 g) に30%臭化水素酸酢酸溶液 (1 mL) を加え、95℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン
- 25 /メタノール=9/1) で精製し、6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オン (0.034 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 1.95 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.69 (2H, s),

6.33 (1H, d, J=7.4Hz), 7.00-7.15 (5H, m), 10.41 (1H, brs)

実施例 1

- 6 - (N-アセチルアミノ) - 2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル
5 - β -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-エチルベンジル) ピリジン
6 - (N-アセチルアミノ) - 3 - (4-エチルベンジル) - 1H-ピリジ
ン-2-オン (0.034 g) の塩化メチレン (2.5 mL) 溶液にアセトブ
ロモ- α -D-グルコース (0.10 g) および炭酸銀 (0.17 g) を加え、
遮光下 50℃ にて 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。
10 残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エ
チル=1/2) で精製し 6 - (N-アセチルアミノ) - 2 - (2, 3, 4, 6
-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-エ
チルベンジル) ピリジン (0.081 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

- 15 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 1.85 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H,
s), 2.21 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.76 (1H, d, J=15.3Hz), 3.85 (1H,
d, J=15.3Hz), 3.90-4.05 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.6, 12.3Hz), 4.29 (1H,
dd, J=4.5, 12.3Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.00-6.10 (1H,
m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=7.9Hz), 7.61 (1H, brs), 7.75 (1H,
20 brd, J=7.9Hz)

参考例 2

- 6-アミノ-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オン
6 - (N-アセチルアミノ) - 3 - (4-エチルベンジル) - 1H-ピリジ
25 ン-2-オン (0.19 g) のメタノール (1 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸
化ナトリウム水溶液 (0.35 mL) を加え、80℃ で 22 時間攪拌した。反
応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、6-アミノ-3-(4

－エチルベンジル)－1H-ピリジン-2-オン (0.013 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.69 (2H, s), 4.73 (2H, brs),
5.32 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)

5

実施例 2

6-アミノ-2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコ
ピラノシルオキシ)-3-(4-エチルベンジル)ピリジン

6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジ
ン-2-オンの代わりに、6-アミノ-3-(4-エチルベンジル)-1H-
ピリジン-2-オンを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.83 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H,
s), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) 3.67 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$),
3.85-4.00 (1H, m), 4.05-4.35 (2H, m), 5.15-5.40 (3H, m), 6.00-6.15 (2H, m),
7.00-7.20 (5H, m)

15

参考例 3

3-(4-エチルベンジル)-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

3-シアノ-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (4.6 g) の
塩化メチレン (150 mL) 溶液にベンジルブロミド (5.6 mL) および炭
酸銀 (26 g) を加え、遮光下 50℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温
に冷却し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、
2-ベンジルオキシ-3-シアノ-4, 6-ジメチルピリジン (7.1 g) を
得た。水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 mol/L トルエン溶液, 8,
7 mL) に 0℃ で 2-ベンジルオキシ-3-シアノ-4, 6-ジメチルピリジ
ン (2.4 g) のテトラヒドロフラン (4.3 mL) 溶液を加え、0℃ で 4 時

25

間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸水溶液(40mL)に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/1~20/1~10/1)で精製し、2-ベンジルオキシ-3-ホルミル-4,6-ジメチルピリジン(0.90g)を得た。4-エチルプロモベンゼン(0.044g)のテトラヒドロフラン(1.2mL)溶液にアルゴン雰囲気下-78℃にて、*tert*-ブチルリチウム(1.5mol/Lヘキサン溶液、0.17mL)を加え、30分間攪拌した。2-ベンジルオキシ-3-ホルミル-4,6-ジメチルピリジン(0.048g)のテトラヒドロフラン(1.3mL)溶液を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、2-ベンジルオキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=メタノール(0.066g)を得た。得られた2-ベンジルオキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル=4-エチルフェニル=メタノール(0.061g)のエタノール(3.5mL)溶液に、10%パラジウムカーボン粉末(0.037g)を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、3-(4-エチルベンジル)-4,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン(0.039g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$),
3.90 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 12.71 (1H, brs)

実施例 3

2- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(4-エチルベンジル)-4, 6-ジメチルピリジン

6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、3-(4-エチルベンジル)-4, 6-ジメチル-

- 5 1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.70 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.81 (1H, d, J=15.3Hz),
10 3.90-4.05 (2H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.26 (1H, dd, J=4.8, 12.2Hz), 5.10-5.40 (3H, m), 6.18 (1H, d, J=8.2Hz), 6.68 (1H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

参考例4

- 15 3-(4-メトキシベンジル)-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

- 4-ブロモアニソール、金属マグネシウム、触媒量のヨウ素およびテトラヒドロフランより常法に従いグリニャール試薬 (0.5 mol/L テトラヒドロフラン溶液) を調製した。得られたグリニャール試薬 (0.41 mL) を2-ベンジルオキシ-3-ホルミル-4, 6-ジメチルピリジン (0.019 g)
20 のテトラヒドロフラン (0.8 mL) 溶液に加え、室温で80分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1)
25 で精製し、2-ベンジルオキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=メタノール (0.014 g) を得た。得られた2-ベンジルオキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=メタノール (0.014 g) のエタノール (1 mL) 溶液に、触媒量の10%バ

ラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、3-（4-メトキシベンジル）-4,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン（0.010g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 12.70 (1H, brs)

10 実施例4

2-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-3-（4-メトキシベンジル）-4,6-ジメチルピリジン

6-（N-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、3-（4-メトキシベンジル）-4,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.75 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 3.90-4.00 (2H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.3\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=4.8, 12.3\text{Hz}$), 5.10-5.40 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m)

参考例5

3-〔4-（2-メトキシメチルオキシエチル）ベンジル〕-4,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

4-（2-メトキシメチルオキシエチル）ブロモベンゼン（0.60g）のテトラヒドロフラン（6mL）溶液に-78℃アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチルリチウム（1.5mol/Lヘキサン溶液、2.0mL）を加え、30

分間攪拌した。更に2-ベンジルオキシ-3-ホルミル-4, 6-ジメチルピリジン (0.49 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、0℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、2-ベンジルオキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル=4-(2-メトキシメチルオキシエチル) フェニル=メタノール (0.74 g) を得た。得られた2-ベンジルオキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル=4-(2-メトキシメチルオキシエチル) フェニル=メタノール (0.11 g) のエタノール (5.3 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 (0.065 g) を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、3-[4-(2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル]-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン (0.074 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.13 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.91 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 12.53 (1H, brs)

20

実施例 5

2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[4-(2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル]-4, 6-ジメチルピリジン

- 25 6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、3-[4-(2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル]-4, 6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.72 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.28 (3H, s), 3.70 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.90-4.15 (2H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.3\text{Hz}$), 4.26
5 (1H, dd, $J=4.7, 12.3\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.10-5.40 (3H, m), 6.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

実施例 6

2-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[4-(2-メトキシメチル
10 オキシエチル)ベンジル]-4,6-ジメチルピリジン

2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル
オキシ)-3-[4-(2-メトキシメチルオキシエチル)ベンジル]-4,
6-ジメチルピリジン (0.13 g) のメタノール (4.0 mL) 溶液に、2
mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL) を加え、室温で30分間
15 攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグ
ラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=9/1) で精製し、2-(β -
D-グルコピラノシルオキシ)-3-[4-(2-メトキシメチルオキシエ
チル)ベンジル]-4,6-ジメチルピリジン (0.086 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.30-
3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.84 (1H, dd, $J=2.3, 12.0\text{Hz}$), 3.95 (1H,
d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 5.85-5.95 (1H, m), 6.73
(1H, s), 7.05-7.15 (4H, m)

25 参考例 6

6-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-1H-ピリジン
-2-オン

3-シアノ-2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン (0.11 g) のテ

トラヒドロフラン (3 mL) 溶液に 0℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 mol/L トルエン溶液、0.53 mL) を加えた。反応液を室温に昇温し、5 日間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製し、3-ホルミル-2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン (0.034 g) を得た。4-ブロモアニソール、金属マグネシウム、触媒量のヨウ素およびテトラヒドロフランより常法に従い調製したグリニャール試薬 (0.5 mol/L テトラヒドロフラン溶液、0.72 mL) を 3-ホルミル-2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン (0.033 g) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) 溶液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=メタノール (0.053 g) を得た。得られた 2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=メタノール (0.053 g) の塩化メチレン (1.5 mL) 溶液に Dess-Martin 試薬 (1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズイオドキシオール-3 (1H)-オン) (0.093 g) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) および 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=ケトン (0.043 g) を得た。得られた 2,6-ジメトキシ-4-メチルピリジン-3-イル=4-メトキシフェニル=ケトン (0.042 g) の塩化メチレン (1.5 mL) 溶液に 0℃ で三塩化ホウ素 (1 mol/L 塩化メチレ

ン溶液、0.44 mL)を加えた後、反応液を室温に昇温し、30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）

- 5 で精製し、2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル＝4-メトキシフェニル＝ケトン（0.023 g）を得た。得られた2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル＝4-メトキシフェニル＝ケトン（0.022 g）および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体（0.041 mL）のテトラヒドロフラン（1.6 mL）溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム（0.011 g）を加え、65℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）で精製し、6-メトキシ-3-（4-メトキシベンジル）-4-メチル-1H-ピリジン-2-オン（0.008 g）を得た。
- 10
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.15 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 10.50-11.50 (1H, br)

20 実施例7

- 2-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-6-メトキシ-3-（4-メトキシベンジル）-4-メチルピリジン
- 6-（N-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、6-メトキシ-3-（4-メトキシベンジル）-4-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.75 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.17 (3H, s),

3.70-3.80 (4H, m), 3.80-3.95 (5H, m), 4.12 (1H, dd, $J=2.1, 12.3\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=5.1, 12.3\text{Hz}$), 5.10-5.20 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.29 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m)

5 参考例7

4-(4-エトキシベンジル)-3-ヒドロキシピリジン

- 3-ヒドロキシピリジン (0.95 g) の1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%, 0.44 g) および [2-(クロロメチルオキシ) エチル] トリメチルシラン (2.1 mL) を加え、室温で10 3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、3- {[2-(トリメチルシリル) エチル] オキシメチルオキシ} ピリジン (0.89 g) を得た。得られた3- {[2-(トリメチルシリル) エチル] オキシメチルオキシ} ピリジン (0.23 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、 -78°C にて *tert*-ブチルリチウム (1.51 mol/L ペンタン溶液、0.86 mL) を加え、40分間攪拌した。反応混合物に4-エトキシベンズアルデヒド (0.18 g) のジエチルエーテル (6 mL) 溶液を加え、 -78°C で30分間攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、さらに30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、4-エトキシフェニル=3- {[2-(トリメチルシリル) エチル] オキシメチルオキシ} ピリジン-4-イル=メタノール (0.28 g) を得た。得られた4-エトキシフェニル=3- {[2-(トリメチルシリル) エチル] オキシメチルオキシ} ピリジン-4-イル=メタノール (0.27 g) のテトラヒドロフラン (7 mL) および水 (0.3 mL) 溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.68 g) を加え、 50°C で1時間攪拌した。

反応混合物を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（12 mL）を加えた。不溶物をろ去し、ろ液を塩化メチレン／メタノール＝10／1の混合溶媒で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、4-エトキシフェニル＝3-ヒドロキシピリジン-4-イル＝メタノール（0.16 g）を得た。得られた4-エトキシフェニル＝3-ヒドロキシピリジン-4-イル＝メタノール（0.13 g）の酢酸（5.3 mL）溶液に、10%パラジウムカーボン粉末（0.13 g）を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取した。結晶を減圧下乾燥し、4-（4-エトキシベンジル）-3-ヒドロキシピリジン（0.095 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 3.99 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.75-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.05-7.20 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.99 (1H, s)

実施例 8

3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-4-（4-エトキシベンジル）ピリジン

6-（N-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、4-（4-エトキシベンジル）-3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.96 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.00 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=5.7, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.25 (2H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.00-7.10 (2H, m), 8.22 (1H, d,

$J=4.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

参考例 8

3-(4-メトキシベンジル)-1H-ピリジン-2-オン

- 5 メシチルブロミド (0.77 g) のテトラヒドロフラン (2.6 mL) 溶液に -78°C 、アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.48 mol/L ベンタン溶液、5.3 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に 2-メトキシピリジン (0.33 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、 0°C に昇温し、1 時間攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、さらに 1 時間攪拌した。
- 10 反応混合物に 4-メトキシベンズアルデヒド (0.57 g) のテトラヒドロフラン (4.2 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製し、4-メトキシフェニル=2-メトキシピリジン-3-イル=メタノール (0.43 g) を得た。得られた 4-メトキシフェニル=2-メトキシピリジン-3-イル=メタノール (0.41 g) の酢酸 (2.1 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 (0.21 g) を加え、水素雰囲気下室温で 10 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、
- 15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1~4/1) で精製し、2-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)ピリジン (0.29 g) を得た。得られた 2-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)ピリジン (0.023 g) の塩化メチレン (0.5 mL) 溶液に 0°C で三塩化ホウ素 (1 mol/L 塩化メチレン溶液、0.06 mL) を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。三塩化ホウ素 (1 mol/L 塩化メチレン溶液、0.06 mL) を加え、さらに 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンとエタノールの混合物 (10/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロ
- 20
- 25

マトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール＝8／1）で精製し、
3-（4-メトキシベンジル）-1*H*-ピリジン-2-オン（0.0017g）
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 5 3.80 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.10-6.25 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.00-7.35
(4H, m), 12.30 (1H, brs)

実施例 9

- 2-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオ
キシ）-3-（4-メトキシベンジル）ピリジン

6-（*N*-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1*H*-ピリジン-2-オンの代わりに、3-（4-メトキシベンジル）-1*H*-ピリジン-2-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 15 1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.78 (3H, s),
3.75-3.90 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31
(1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.15-5.45 (3H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.75-6.85 (2H,
m), 6.91 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=1.9,
7.3Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.9, 4.9Hz)

20

参考例 9

5-（4-メトキシベンジル）-2, 6-ジメチル-3*H*-ピリミジン-4-
オン

- アセト酢酸メチル（3.2mL）、4-メトキシベンジルクロリド（4.1m
25 L）、リチウムブロミド（2.6g）およびジイソプロピルエチルアミン（5.
2mL）のテトラヒドロフラン（60mL）懸濁液を15時間加熱還流した。
反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエ
ーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減

圧下濃縮し、2-(4-メトキシベンジル)アセト酢酸メチルを得た。アセトアミジン塩酸塩(2.0g)のメタノール(60mL)懸濁液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、2.6mL)を加え、室温で5分間攪拌した後、反応混合物に2-(4-メトキシベンジル)アセト酢酸メチルのメタノール(6mL)溶液を加え、室温で48時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取、乾燥して5-(4-メトキシベンジル)-2,6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン(0.54g)を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 12.29 (1H, brs)

実施例10

- 15 4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-(4-メトキシベンジル)-2,6-ジメチルピリミジン
5-(4-メトキシベンジル)-2,6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン(0.30g)のアセトニトリル(6mL)溶液に、アセトプロモ- α -D-グルコース(0.76g)および炭酸カリウム(0.27g)を加え、
20 60℃で17時間攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2)で精製し、4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-(4-メトキシベンジル)-2,6-ジメチルピリミジン(0.24g)を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
1.78 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.56

(3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.85-4.00 (2H, m), 4.15 (1H, dd, $J=2.2, 12.4\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=4.8, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.40 (3H, m), 6.20 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

5 参考例 10

4-〔4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル〕-3-ヒドロキシピリジン

- 4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジルアルコール (1.2 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (12 g) を加え、室温で 23 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド (0.87 g) を得た。3-(メトキシメチルオキシ)ピリジン (0.20 g) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液に、 -78°C にて *tert*-ブチルリチウム (1.51 mol/L ペンタン溶液、1.2 mL) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に 4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド (0.44 g) のジエチルエーテル (4 mL) 溶液を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンおよび酢酸エチルを加え、結晶をろ取後、減圧下乾燥し、4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル=3-(メトキシメチルオキシ)ピリジン-4-イル=メタノール (0.30 g) を得た。得られた 4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル=3-(メトキシメチルオキシ)ピリジン-4-イル=メタノール (0.28 g) のエタノール (4.8 mL) 溶液に濃塩酸 (0.6 mL) を加え、10 分間加熱還流した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取後、乾燥することにより 4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル=3-ヒドロキシピリジン-4-イル=メタノール塩酸塩 (0.28 g) を得た。得られた 4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル=3-ヒドロキシピリジン-4-イル=メタノール塩酸塩 (0.27 g) の

エタノール（6.9 mL）溶液に10%パラジウムカーボン粉末（0.27 g）を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、残渣に酢酸エチルおよびジエチルエーテルを加え、結晶をろ取した。得られた結晶に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取した後、減圧下乾燥して4-〔4-（2-ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕-3-ヒドロキシピリジン（0.12 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 3.06 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.52 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.15-7.30 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (3H, m), 8.27 (1H, s)

実施例 11

15 3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-4-〔4-（2-ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕ピリジン

6-（N-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、4-〔4-（2-ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕-3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.93 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.85-3.95 (3H, m), 4.17 (1H, dd, $J=2.2, 12.2\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=5.7, 12.2\text{Hz}$), 4.51 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 5.10-5.25 (2H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.37 (1H, s)

参考例 11

5- (4-エチルチオベンジル) - 2, 6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン

- 4-エチルチオベンジルアルコール (3.7 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.0 mL) およびメタンスルホニルクロリド (1.7 mL) を 0℃ で加え、30 分間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を水素化ナトリウム (60%, 0.88 g) およびアセト酢酸メチル (2.4 mL) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 mL) 懸濁液に加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2- (4-エチルチオベンジル) アセト酢酸メチル (6.1 g) を得た。アセトアミジン塩酸塩 (0.80 g) のメタノール (15 mL) 懸濁液にナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、1.7 mL) を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物に 2- (4-エチルチオベンジル) アセト酢酸メチル (1.5 g) のメタノール (5 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取、乾燥して 5- (4-エチルチオベンジル) - 2, 6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン (0.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.71 (2H, s), 7.05-7.30 (4H, m), 12.30 (1H, brs)

実施例 12

- 4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5- (4-エチルチオベンジル) - 2, 6-ジメチルピリミジン

5- (4-メトキシベンジル) - 2, 6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オンの代わりに、5- (4-エチルチオベンジル) - 2, 6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オンを用いて、実施例 10 と同様の方法で標記化合物を

合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20-1.35 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.00-4.30
5 (2H, m), 5.10-5.40 (3H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.25
(2H, m)

参考例 12

3-(4-ブチルベンジル)-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
10 3-エトキシカルボニル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (9.7 g) の塩化メチレン (200 mL) 溶液にベンジルブロミド (8.9 mL) および炭酸銀 (41 g) を加え、遮光下 50℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で
15 精製し、4-ベンジルオキシ-3-エトキシカルボニル-2,6-ジメチルピリジン (8.6 g) を得た。得られた 4-ベンジルオキシ-3-エトキシカルボニル-2,6-ジメチルピリジン (8.6 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、0℃ にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 mol/L トルエン溶液、50 mL) を加えた後、反応混合物を室温に昇温し、さらに 4
20 0 分間攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸水溶液 (68 mL) に注ぎ、次いで 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルピリジン (7.2 g) を得た。得られた 4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシメチル
25 -2,6-ジメチルピリジン (7.2 g) の塩化メチレン (120 mL) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズイオドキシソール-3 (1H)-オン) (15 g) を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1

50 mL) および 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (150 mL) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、4-ベンジルオキシ-3-ホルミル-2, 6-ジメチルピリジン (5.3 g) を得た。4-ブチルプロモベンゼン (0.052 g) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78℃ にて、*tert*-ブチルリチウム (1.5 mol/L ヘキサン溶液、0.20 mL) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に 4-ベンジルオキシ-3-ホルミル-2, 6-ジメチルピリジン (0.048 g) のテトラヒドロフラン (1.3 mL) を加え、0℃ で 50 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル = 4-ブチルフェニル = メタノール (0.043 g) を得た。得られた 4-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル = 4-ブチルフェニル = メタノール (0.043 g) のエタノール (2.3 mL) 溶液に、10% パラジウムカーボン粉末 (0.085 g) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 8/1) で精製し、3-(4-ブチルベンジル)-2, 6-ジメチル-1*H*-ピリジン-4-オン (0.027 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.13 (3H, s),
 2.17 (3H, s), 2.49 (2H, t, J=7.7Hz), 3.83 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.90-
 7.05 (4H, m); 12.54 (1H, brs)

実施例 13

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(4-ブチルベンジル)-2, 6-ジメチルピリジン

6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、3-(4-ブチルベンジル)-2, 6-ジメチル-
 5 1H-ピリジン-4-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 1.58 (3H, s),
 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.45-2.60 (5H, m),
 10 3.75 (1H, d, J=15.7Hz), 3.90-4.00 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=15.7Hz), 4.15-4.35
 (2H, m), 5.05-5.35 (4H, m), 6.68 (1H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.10 (2H,
 m)

参考例13

15 3-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラジン-2-オン

n-ブチルリチウム (1.57 mol/L テトラヒドロフラン溶液、2.0 mL) のテトラヒドロフラン (23 mL) 溶液に、-78℃で2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.57 mL) を加え、0℃に昇温し、30分間
 20 攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、2-クロロピラジン (0.2
 2 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物に4-メトキシベンズ
 アルデヒド (0.35 mL) を加え、さらに1.5時間攪拌した。反応混合物
 に濃塩酸 (1.2 mL)、エタノール (1.2 mL) およびテトラヒドロフラン
 (4.8 mL) を加え、室温に昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ
 ム水溶液を加え、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレンで抽出し、有機層を無
 25 水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、
 2-クロロピラジン-3-イル=4-メトキシフェニル=メタノール (0.3
 1 g) を得た。得られた2-クロロピラジン-3-イル=4-メトキシフェニ

- ル＝メタノール（0.13 g）、水酸化カリウム（0.12 g）および炭酸カリウム（0.072 g）のトルエン（1 mL）懸濁液に、ベンジルアルコール（0.080 mL）およびトリス〔2-（2-メトキシエトキシ）エチル〕アミン（0.017 mL）を加え、120℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、2-ベンジルオキシ-3-（4-メトキシベンジル）ピラジン（0.026 g）を得た。得られた2-ベンジルオキシ-3-（4-メトキシベンジル）ピラジン（0.025 g）のエタノール（1 mL）溶液に、10%パラジウムカーボン粉末（0.0099 g）を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）で精製し、3-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラジン-2-オン（0.0055 g）を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$),
 7.20-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 12.75 (1H, brs)

実施例 14

- 20 2-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-3-（4-メトキシベンジル）ピラジン
 6-（N-アセチルアミノ）-3-（4-エチルベンジル）-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、3-（4-メトキシベンジル）-1H-ピラジン-2-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 1.89 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.85-4.00 (1H, m),
 4.02 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.05-4.15 (2H, m), 4.28 (1H, dd, $J=4.5, 12.5\text{Hz}$),
 5.15-5.45 (3H, m), 6.10 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.15-7.25 (2H,

m), 7.95 (1H, d, J=2.7Hz), 8.20 (1H, d, J=2.7Hz)

参考例 14

4-ベンジル-2H-ピリダジン-3-オン

- 5 2-ベンジルコハク酸水素=1-メチル (0.78 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に 0℃ でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (0.93 mol/L テトラヒドロフラン溶液、3.8 mL) を加えた後、室温に昇温し、15 時間攪拌した。反応混合物に水および炭酸カリウムを加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減
- 10 圧下留去した。残渣を塩化メチレン (20 mL) に溶解し、Dess-Martin 試薬 (1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキソール-3 (1H)-オン) (1.2 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を
- 15 エタノール (5 mL) に溶解後、ヒドラジン-水和物 (0.14 mL) を加え、30 分間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製し、4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-
- 20 オン (0.31 g) を得た。得られた 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン (0.16 g) のエタノール (5 mL) 溶液に二酸化セレン (0.48 g) を加え、41 時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取後、減圧下乾
- 25 燥し 4-ベンジル-2H-ピリダジン-3-オン (0.083 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

3.77 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=4.0Hz), 7.15-7.40 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=4.0Hz), 13.0 (1H, brs)

実施例 15

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-ベンジルピリダジン

- 5 6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに、4-ベンジル-2H-ピリダジン-3-オンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.92 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.85-3.95 (2H, m),
10 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.34 (1H, dd, J=4.4, 12.6Hz),
5.15-5.45 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 8.77 (1H, d, J=4.7Hz)

実施例 16

- 15 6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)ピリジン

- 2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[4-(2-メトキシメチルオキシエチル)ベンジル]-4, 6-ジメチルピリジンの代わりに、6-アミノ-2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(4-エチルベンジル)ピリジンを用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 2.13 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.30-3.60 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.6, 11.8Hz), 3.75-4.00 (3H, m), 5.89 (1H, d, J=7.8Hz),
25 7.00-7.20 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=8.2Hz), 7.62 (1H, brd, J=8.2Hz)

実施例 17

6-アミノ-3-(4-エチルベンジル)-2-(β-D-グルコピラノシル

オキシ) ピリジン

2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 3 - [4 - (2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4,
6-ジメチルピリジンの代わりに、6-アミノ-2 - (2, 3, 4, 6-テ
5 ラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-エチルベ
ンジル) ピリジンを用いて、実施例 6 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-
3.95 (4H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.20 (5H, m)

10

実施例 18

3 - (4-エチルベンジル) - 2 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4,
6-ジメチルピリジン

2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
15 オキシ) - 3 - [4 - (2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4,
6-ジメチルピリジンの代わりに、2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ
チル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-エチルベンジル) - 4,
6-ジメチルピリジンを用いて、実施例 6 と同様の方法で標記化合物を合成し
た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.5Hz),
3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.84 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz),
3.94 (1H, d, J=15.3Hz), 4.05 (1H, d, J=15.3Hz), 5.85-5.95 (1H, m), 6.72 (1H,
s), 7.00-7.15 (4H, m)

25

実施例 19

2 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-メトキシベンジル) -
4, 6-ジメチルピリジン

2- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) -3- [4- (2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] -4,
6-ジメチルピリジンの代わりに、2- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ
チル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -3- (4-メトキシベンジル) -
5 4, 6-ジメチルピリジンを用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合
成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz),
3.72 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 3.91 (1H, d, J=15.1Hz), 4.02
10 (1H, d, J=15.1Hz), 5.85-5.95 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.70-6.85 (2H, m),
7.05-7.15 (2H, m)

実施例20

2- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -3- [4- (2-ヒドロキシエチ
15 ル) ベンジル] -4, 6-ジメチルピリジン

2- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -3- [4- (2-メトキシメチ
ルオキシエチル) ベンジル] -4, 6-ジメチルピリジン (0.054 g) の
塩化メチレン (1.2 mL) 溶液に-23℃でトリメチルプロモシラン (0.
061 mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ
20 ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
し、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー
(展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、2- (β-D-
グルコピラノシルオキシ) -3- [4- (2-ヒドロキシエチル) ベンジル]
-4, 6-ジメチルピリジン (0.008 g) を得た。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.74 (2H, t, J=7.1Hz), 3.30-3.60 (4H, m),
3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 3.94 (1H, d, J=15.5Hz),
4.06 (1H, d, J=15.5Hz), 5.85-5.95 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.00-7.20 (4H,

m)

実施例 2 1

2 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチルピリジン

2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [4 - (2 - メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4, 6 - ジメチルピリジンの代わりに、2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチルピリジンを用いて、実施例 6 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

2.15 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.5, 12.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.80-3.90 (5H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 2 2

4 - (4 - エトキシベンジル) - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) ピリジン

2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [4 - (2 - メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4, 6 - ジメチルピリジンの代わりに、3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - (4 - エトキシベンジル) ピリジンを用いて、実施例 6 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.60 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=5.6, 12.2Hz), 3.89 (1H, dd, J=2.1, 12.2Hz), 3.95-4.10 (4H, m), 4.99 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=5.2Hz),

8.39 (1H, s)

実施例 23

2 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-メトキシベンジル) ピ
5 リジン

2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 3 - [4 - (2-メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4,
6-ジメチルピリジンの代わりに、2 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ
チル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4-メトキシベンジル) ピ
10 リジンを用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.35-3.60 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.1Hz), 3.76 (3H, s), 3.80-4.00
(3H, m), 5.87 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=5.0,
7.3Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz)

15

実施例 24

4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - (4-メトキシベンジル) -
2, 6-ジメチルピリミジン

4 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
20 オキシ) - 5 - (4-メトキシベンジル) - 2, 6-ジメチルピリミジン (0.
24 g) のメタノール (4 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタ
ノール溶液、0.040 mL) を加え、室温で50分間攪拌した。反応混合物
を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩
化メチレン/メタノール=7/1) で精製し、4 - (β-D-グルコピラノシ
25 ルオキシ) - 5 - (4-メトキシベンジル) - 2, 6-ジメチルピリミジン (0.
11 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.5, 11.9Hz),

3.73 (3H, s), 3.85 (1H, dd, $J=2.1, 11.9\text{Hz}$), 3.90 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.00-6.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

5 実施例 25

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]ピリジン

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]ピリジン (0.086 g) のメタノール (1 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.008 mL) を加え、25℃で23時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=4/1) で精製し、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]ピリジン (0.044 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 2.78 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30-3.60 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.89 (1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.11 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.10-7.25 (4H, m), 8.08 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.39 (1H, s)

実施例 26

5-(4-エチルチオベンジル)-4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-2, 6-ジメチルピリミジン

- 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-(4-メトキシベンジル)-2, 6-ジメチルピリミジンの代わりに、4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-(4-エチルチオベンジル)-2, 6-ジメチルピリミ

ジンを用いて、実施例 2 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.23 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$),
3.30-3.60 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.2, 12.1\text{Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J=2.2, 12.1\text{Hz}$),
5 3.93 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.00-6.10 (1H, m), 7.10-7.30
(4H, m)

実施例 2 7

3 - (4 - プチルベンジル) - 4 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 2,
10 6 - ジメチルピリジン

2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 3 - [4 - (2 - メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4,
6 - ジメチルピリジンの代わりに、4 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセ
チル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4 - プチルベンジル) - 2,
15 6 - ジメチルピリジンを用いて、実施例 6 と同様の方法で標記化合物を合成し
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25-1.40 (2H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.37 (3H, s),
2.47 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=6.2,$
20 12.1Hz), 3.91 (1H, dd, $J=2.1, 12.1\text{Hz}$), 3.94 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.15 (1H,
d, $J=15.4\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 6.95-7.10 (5H, m)

実施例 2 8

2 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ピ
25 ラジン

2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 3 - [4 - (2 - メトキシメチルオキシエチル) ベンジル] - 4,
6 - ジメチルピリジンの代わりに、2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセ

チル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(4-メトキシベンジル)ピラジンを
用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.35-3.60 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=4.8, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H,
5 dd, J=1.9, 12.1Hz), 4.06 (1H, d, J=14.2Hz), 4.17 (1H, d, J=14.2Hz), 5.89
(1H, d, J=8.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 8.03 (1H, d,
J=2.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2.8Hz)

実施例29

10 4-ベンジル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)ピリダジン

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-ベンジルピリダジン (0.055 g) のメタノール (2 mL)
溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.010 mL) を
加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲ
15 ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=7/1)
で精製し、4-ベンジル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)ピリダジ
ン (0.032 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.30-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=5.0, 12.1Hz), 3.84 (1H, dd, J=1.5,
20 12.1Hz), 3.95-4.10 (2H, m), 6.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.40 (6H, m), 8.70
(1H, d, J=4.7Hz)

実施例30

25 3-(4-メトキシベンジル)-2-(6-O-メトキシカルボニル-β-D- グルコピラノシルオキシ)-4, 6-ジメチルピリジン

2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(4-メトキシベンジル)-
4, 6-ジメチルピリジン (0.32 g) の2, 4, 6-トリメチルピリジ
ン (3.8 mL) 溶液に、-40℃でクロロギ酸メチル (0.18 mL) の塩

化メチレン (0.4 mL) 溶液を加えた後、室温に昇温し、7時間攪拌した。
反応混合物に10%クエン酸水溶液 (12 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、3-(4-メトキシベンジル)-2-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4,6-ジメチルピリジン (0.27 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=15.2Hz), 4.06 (1H, d, J=15.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.7, 11.7Hz), 4.40 (1H, dd, J=2.1, 11.7Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

試験例1

15 ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

SUPERScript Preamplification System (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES製) を用いて、ヒト腎臓由来のtotal RNA (Origene製) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1および2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702Fおよび0712Rをプライマーに用い、Pfu DNA Polymerase (Stratagene社製) を用いたPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen製) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB101コンピテントセル (東洋紡 (株) 製) に導入した後、形質転換株をカナマイシン50 μg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質

転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3および4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用い、Pfu DNA Polymerase (Stratagene社製)を用いたPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoIおよびHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega製)により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-A (Invitrogen製)の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101コンピテントセル(東洋紡(株)製)に導入した後、形質転換株をアンピシリン100 μg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-Aのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992))に対し、このクローンは1塩基の置換(433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

25 配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII(Bio-Rad Laboratories製)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)500 μ Lに対しCOS-7細胞 2×10^6 個とKL29 20 μ gを含む0.4cmキューベット内で0.290kV、975 μ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し1mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96ウェルプレートの1ウェルあたり125 μ Lずつ分注した。37℃、5%CO₂の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬(株)製)、100units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)、100 μ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)を含むDMEM培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)を1ウェルあたり125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

ヒトSGLT2一過性発現COS-7細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(140mM塩化コリン、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)を200 μ L加え、37℃で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200 μ L加え、37℃で10分間静置した。試験化合物を含む取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、5mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMト

リス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）525 μ L に7 μ L のメチル- α -D-（U-14C）グルコピラノシド（Amersham Pharmacia Biotech 製）を加え混合し、取り込み用緩衝液とした。対照群に試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を調製した。また試験化合物およびナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、取り込み用緩衝液を1ウェルあたり75 μ L ずつ加え37℃で2時間静置した。取り込み用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液（140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）を1ウェルあたり200 μ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに2回行い、0.2 N 水酸化ナトリウムを1ウェルあたり75 μ L ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート（Packard 製）に移し、150 μ L のマイクロシンチ40（Packard 製）を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター トップカウント（Packard 製）にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%とし、取り込み量の50%阻害する濃度（IC₅₀ 値）を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表1の通りである。

[表1]

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例18	41
実施例19	45
実施例20	45
実施例21	55

産業上の利用可能性

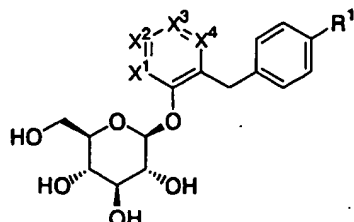
本発明の前記一般式（I）で表される含窒素複素環誘導体およびその薬理的に許容される塩、並びにそのプロドラッグは、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。また、前記一般式（II）又は（III）で表される化合物およびそれらの塩は、前記一般式（I）で表される含窒素複素環誘導体およびその薬理的に許容される塩、並びにそのプロドラッグを製造する際の間体として重要であり、この化合物を経由することにより、当該化合物を容易に製造することができる。

「配列表フリーテキスト」

- 配列番号1：合成DNAプライマー
- 15 配列番号2：合成DNAプライマー
- 配列番号3：合成DNAプライマー
- 配列番号4：合成DNAプライマー
- 配列番号5：ヒトSGLT2のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

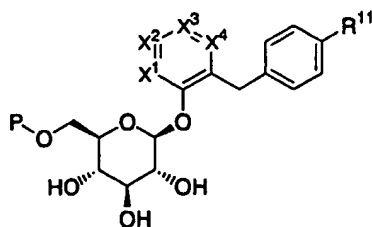
請求の範囲

1. 一般式



- 〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^2 はNまたは CR^2 であり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち1個または2個がNであり、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $HO-A-$ （式中のAは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基である〕で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

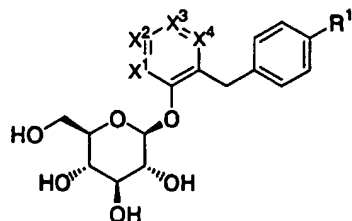
2. 一般式



〔式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^2 はNまたは CR^2 であり、 X^4 はNまたはC

- R^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち1個または2個がNであり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、
- 5 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 P^1-O-A- （式中の P^1 は水素原子または
- 10 プロドラッグを構成する基であり、Aは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基である）で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 一般式



- 〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^2 はNまたは CR^2 であり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうち1個または2個がNであり、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $HO-A-$ （式中のA
- 15 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アシルアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^3 は水素原子
- 20

または低級アルキル基である〕で表される含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. PおよびR¹¹のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有している、請求項2記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
5. PおよびP¹におけるプロドラッグを構成する基がそれぞれ低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である、請求項4記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
10. 6. 請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分としてなる医薬組成物。
7. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項6記載の医薬組成物。
8. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である請求項6又は7記載の医薬組成物。
15. 9. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項8記載の医薬組成物。
20. 10. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項9記載の医薬組成物。
11. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項9記載の医薬組成物。
12. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項9記載の医薬組成物。
13. 請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。
25. 14. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容され

る塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

15. (A) 請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン
- 5 又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、
- 10 肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネル
- 15 ルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、
- 20 ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチン
- 25 ンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害

薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

16. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項15記載の医薬。

17. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項16記載の医薬。

18. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、ア

ミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項17記載の医薬。

19. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される薬剤である、請求項18記載の医薬。

20. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項16記載の医薬。

21. (B)成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体

拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項20記載の医薬。

22. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI I 5 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコ 10 ゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症 15 に起因する疾患が肥満症である、請求項16記載の医薬。

23. (B)成分が、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬 20 からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項22記載の医薬。

24. 食欲抑制剤がモノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、 25 ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、 30 コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン

放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイトロロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択される薬剤である、請求項23記載の医薬。

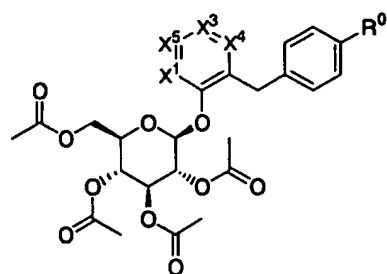
25. (A) 請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレス

テロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

26. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)請求項1～5記載の含窒素複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセ

- チル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒ
- 5 ドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチン
- 10 パルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エン
- 15 ドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

27. 一般式

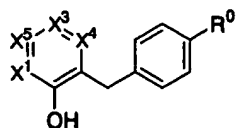


20

〔式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、 X^5 はNまたは CR^4 であり、但し、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち1個または2個がNであり、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級

- アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $P^{10}-O-A-$ (式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である) で表される基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有していてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有していてもよいモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基である) で表される含窒素複素環誘導体またはその塩。

28. 一般式



- [式中の X^1 および X^3 は独立してNまたはCHであり、 X^4 はNまたは CR^3 であり、 X^5 はNまたは CR^4 であり、但し、 X^1 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち1個または2個がNであり、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、環状低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または一般式 $P^{10}-O-A-$ (式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、Aは低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基または低級アルキレンチオ基である) で表される基であり、 R^3 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、環状低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有していてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有していてもよいモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基である) で表される含窒素複素環誘導体またはその塩。

10/518788

DT01 C'd PCT/PTO 21 DEC 2004

WO 03/000712

PCT/JP02/06000

1 / 2

SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
NISHIMURA, Toshihiro
FUJIKURA, Hideki
FUSHIMI, Nobuhiko
TATANI, Kazuya
KATSUNO, Kenji
ISAJI, Masayuki

<120> NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES,
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME,
PHARMACEUTICAL USES THEREOF AND INTERMEDIATES THEREOF

<130> PCT-A0218

<140>
<141>

<150> JP P2001-187368
<151> 2001-06-20

<160> 5

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 1
atggaggagc acacagaggc 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 2
ggcatagaag cccagagga 20

<210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 3
aacctcgaga tggaggagca cacagaggc 29

<210> 4
<211> 29
<212> DNA

2 / 2

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 4

aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide fused to the carboxyl terminal alanine
residue of human SGLT2

<400> 5

Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
1 5 10 15Ala Val Asp His His His His His His
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/706, A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/706, A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EGGERS, L. et al., 4-Alkyl- and 4-Benzyl-Substituted 3, 3'-Oxybispyridines: An Efficient Synthesis at Room Temperature, Synthesis, 1996, No.6, pages 763 to 768; particularly, compound 12 on scheme 4 in page 764	28
X	KATRITZKY, A.R. et al., 1, 3-Dipolar Character of Six-membered Aromatic Rings. Part 52. ¹² n+8n Cycloaddition Reactions of 1-Substituted 3-Oxidopyridinium Betaines. J.Chem.Soc., Perkin Trans 1, 1980, No.5, pages 1176 to 1184; particularly, compound (14a), (14c) on page 1180	28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 10 July, 2002 (10.07.02)		Date of mailing of the international search report 30 July, 2002 (30.07.02)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer	
Facsimile No.		Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06000

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WALTER, L.A. et al., Derivatives of 3-Piperidinol as Central Stimulants, J. Med. Chem., 1968, Vol.11, No.4, pages 792 to 796; particularly, No.39 on table II,	28
A	JP 2000-44589 A (Kikkoman Corp.), 15 February, 2000 (15.02.00), (Family: none)	1-12,14-24, 26-28
A	JP 10-182688 A (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), (Family: none)	1-12,14-24, 26-28
A	US 4248999 A (Sankyo Co., Ltd.), 03 February, 1981 (03.02.81), & GB 1541185 A & JP 53-135987 A & JP 53-144582 A	1-12,14-24, 26-28
A	TSUJIHARA K. et al., Na ⁺ -Glucose Contranporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents.4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring, J. Med. Chem., 1999, Vol.42, No.26, pages 5311 to 5324	1-12,14-24, 26-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06000

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13 and 25 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/06000

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H17/02, A61K31/706, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H17/02, A61K31/706, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EGGERS, L. et al., 4-Alkyl- and 4-Benzyl-Substituted 3,3'-Oxybispyridines: An Efficient Synthesis at Room Temperature, Synthesis, 1996, No. 6, pages 763-768, 特に第764頁Scheme 4の化合物12	28
X	KATRITZKY, A.R. et al., 1,3-Dipolar Character of Six-membered Aromatic Rings. Part 52. $2\pi+8\pi$ Cycloaddition Reactions of 1-Substituted 3-Oxidopyridinium Betaines, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1980, No. 5, pages 1176-1184, 特に第1180	28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.07.02

国際調査報告の発送日

30.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	頁の化合物 (14a) 及び (14c)	
X	WALTER, L.A. et al., Derivatives of 3-Piperidinol as Central Stimulants, J. Med. Chem., 1968, Vol.11, No.4, pages 792-796, 特にTABLE IIのNo. 39	28
A	J P 2000-44589 A (キッコーマン株式会社) 2000.02.15 (ファミリーなし)	1-12, 14-24, 26-28
A	J P 10-182688 A (和光純薬工業株式会社) 1998.07.07 (ファミリーなし)	1-12, 14-24, 26-28
A	US 4248999 A (Sankyo Company Limited) 1981.02.03 & GB 1541185 A & J P 53-135987 A & J P 53-144582 A	1-12, 14-24, 26-28
A	TSUJIHARA K. et al., Na ⁺ -Glucose Contranporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring, J. Med. Chem., 1999, Vol.42, No.26, pages 5311-5324	1-12, 14-24, 26-28

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13, 25 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲13, 25は、人の身体の治療による処置方法であるところ、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.